

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61K 47/48, 31/57		A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/21570 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 20. April 2000 (20.04.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/07711		(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).	
(22) Internationales Anmeldedatum: 13. Oktober 1999 (13.10.99)		Veröffentlicht	
(30) Prioritätsdaten: 198 48 303 14. Oktober 1998 (14.10.98) DE		<p><i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist; Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>	
(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): SCHERRING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE).			
(72) Erfinder; und			
(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): HÖFERT, Peter [DE/DE]; Ordensmeisterstrasse 49A, D-12099 Berlin (DE). BACKENSFELD, Thomas [DE/DE]; Eddastrasse 39A, D-13127 Berlin (DE).			

(54) Title: COMBINATION OF GESTAGENS AND SUGARS

(54) Bezeichnung: KOMBINATION AUS NORPREGNAN DERIVATEN UND CYCLODEXTRIN

(57) Abstract

The invention relates to a combination of at least one gestagen and a β -cyclodextrin or an γ -cyclodextrin or the derivatives of said cyclodextrins obtained by etherification or esterification of the free alcohol functions of cyclodextrin, wherein the gestagen is a bridged 4,17-C₂-steroid. The gestagen is preferably (21S)-21-hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion. The cyclodextrin is preferably β -cyclodextrin. Said combination is used as medicament in the treatment of climacteric complaints and fertility control.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem β -Cyclodextrin oder γ -Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, wobei dass Gestagen ein 14,17-C₂-überbrücktes Steroid ist. Bevorzugt ist das Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion. Bevorzugt ist ein β -Cyclodextrin. Die Kombination wird als Arzneimittel zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden und zur Fertilitätskontrolle eingesetzt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

KOMBINATION AUS NORPREGNAN DERIVATEN UND CYCLODEXTRIN

Die Erfindung betrifft eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem Zucker. Der Zucker stabilisiert das Gestagen dahingehend, daß die Acyloinumlagerung in der Seitenkette an den Atomen C₂₀ und C₂₁ sowie oxidative Zersetzung verhindert wird. Weiterhin umfaßt die Erfindung auch die Verwendung der Kombination als Arzneimittel und Verfahren zur Herstellung von Kombinationen.

Stand der Technik

10

Aus der WO 96 / 02277 (Anmeldetag: 10. Juli 1996) sind Komplexe aus steroidalen Sexualhormonen und Cyclodextrin bekannt. Allein der Komplex aus 17 α -Ethinylestradiol und β -Cyclodextrin wird konkret beschrieben.

15

In der Publikation WO 96/20209 mit Anmeldetag vom 4. Juli 1996 werden allgemein Gestagene beschrieben. Dabei wird insbesondere auch ein (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion erwähnt. Gestagene werden zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden eingesetzt. Auch läßt sich die Fertilität mit diesen Gestagenen kontrollieren.

20

Gestagene mit einer α -Hydroxyketonstruktur in der Seitenkette unterliegen bei Lagerung einer Acyloinumlagerung. Dabei treten sterische Varianten auf. Diese Umlagerung wird durch viele pharmazeutische Hilfsstoffe (z.B. Lactose, Magnesiumstearat) beschleunigt.

Darüber hinaus treten Oxidationsreaktionen in verschiedenen Molekülpositionen auf.

25

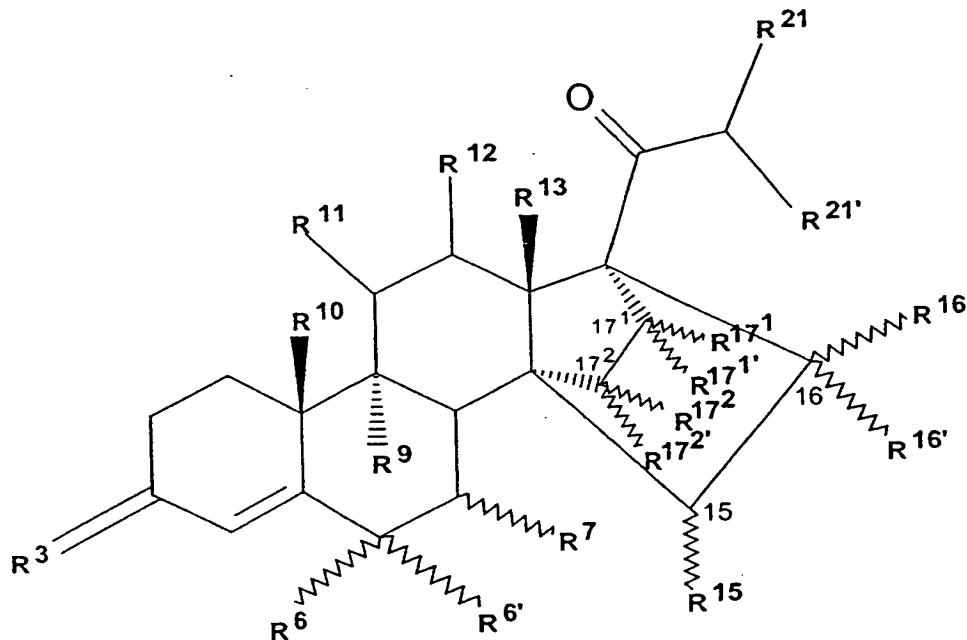
Aufgabe und Lösung

Es stellt sich somit die Aufgabe, Gestagene, insbesondere (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion gegen Zersetzung durch Acyloinumlagerung oder Oxidation zu schützen, ohne die pharmakologische Verträglichkeit und pharmazeutische Bearbeitung negativ zu beeinträchtigen.

Die Aufgabe wird gelöst durch eine Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die

durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden,
wobei die Gestagene 14,17-C₂ - überbrückte Steroide sind, die zur Gruppe der Formel I zählen:

5



(I)

10 worin

R³ für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyliminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,

R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R^{6'} und R⁷ Wasserstoffatome darstellen, oder aber

15 R^{6'} für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R^{6'} und R⁷ eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen,

R⁷ für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R^{6'} Wasserstoffatome darstellen, oder aber

20 R⁶ und R⁷ gemeinsam für eine α - oder β -ständige Methylengruppe und R^{6'} für ein Wasserstoffatom oder

R^6 und $R^{6'}$ gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und R^7 für ein Wasserstoffatom,

R^9 und R^{10} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

R^{11} und R^{12} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung,

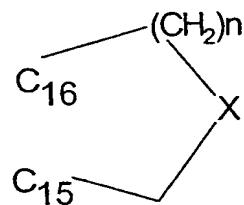
5 R¹³ für eine Methyl- oder Ethylgruppe,

R15 für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest,

R₁₆ und R_{16'} unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder einen C₂-C₄-Alkenylrest oder gemeinsam für eine C₁-C₃-Alkylidengruppe

10 R¹⁵ und R¹⁶ für eine gemeinsame Bindung sowie R^{16'} für ein Wasserstoffatom oder
einen C₁-C₃-Alkylrest oder

R¹⁵ und R¹⁶ gemeinsam für einen Ring der Teilformel



15

worin $n = 1$ und 2 und X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie $R^{16'}$ für ein Wasserstoffatom,

R¹⁷¹ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest,

R^{172} für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder einen C₂-C₄-Alkenylrest

20 R^{171} und R^{172} jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung,

R²¹ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest,

R_{21'} für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen.

25 Die Schlangenlinien $\backslash\backslash\backslash\backslash$ in den allgemeinen Formeln der vorliegenden Erfindung bedeuten, daß der betreffende Substituent sich in der α - oder β -Position an dem entsprechenden Kohlenstoffatom befinden kann.

Bei den vorstehend als mögliche Substituenten genannten C₁-C₃-Alkylgruppen kann es sich um eine Methyl-, Ethyl-, n-Propyl- oder i-Propyl- und bei den C₁-C₄-Alkylgruppen zusätzlich um eine n-Butyl-, i-Butyl- oder tert.-Butylgruppe handeln. Eine Methyl- oder Ethylgruppe ist in allen Fällen bevorzugt.

5 Im Falle des C₂-C₄-Alkenylrestes für R¹⁶, R^{16'} und/oder R¹⁷² handelt es sich um einen Vinyl-, Allyl- oder But-3-enylrest; der Vinylrest ist bevorzugt.

Spezielle Gestagene:

10 Bevorzugt gemäß vorliegender Erfindung sind Kombinationen aus mindestens einem Gestagen und einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden,
wobei die Gestagene zur Gruppe der Formel I zählen:

15 in der

R³ für ein Sauerstoffatom oder zwei Wasserstoffatome, und/oder

R⁶ für ein Wasserstoffatom oder für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest,
wenn R^{6'} und R⁷ Wasserstoffatome darstellen, oder aber

20 R^{6'} für ein Wasserstoff-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C₁-C₄-Alkylrest,
wenn R^{6'} und R⁷ eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen
und/oder

R¹⁶ und R^{16'} jeweils für ein Wasserstoffatom, jeweils für eine Methylgruppe oder
der eine dieser beiden Substituenten für eine C₁-C₄-Alkyl- oder eine Vinylgruppe

25 und der andere dieser beiden Substituenten für ein Wasserstoffatom stehen,
oder

beide gemeinsam eine C₁-C₃-Alkenylgruppe bilden
und/oder

R¹⁷¹ und R¹⁷² unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine

30 Methylgruppe
und/oder

R¹⁷^{1'} und R¹⁷^{2'} jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung
und/oder

R²¹ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest sowie R^{21'} für ein Wasserstoffatom oder eine Hydroxygruppe stehen,
sowie die anderen Substituenten alle die in Formel (I) angegebenen
5 Bedeutungen haben können.

Mehr bevorzugt sind Kombinationen aus mindestens einem Gestagen und einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine
10 erhalten werden,

wobei das Gestagen zur Gruppe der folgenden Substanzen zählen:

- 14,17-Ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
- 14,17-Ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
- 14,17-Ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
- 15 14,17-Ethano-19-norpregna-4,6,15-trien-3,20-dion
- 14,17-Ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
- 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
- 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
- 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
- 20 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
- 21-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
- 14,17-Etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
- 14,17-Etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
- 14,17-Etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
- 25 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
- 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
- 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
- 21-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion
- 21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
- 30 21-Hydroxy-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
- 17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
- 17¹-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
- 17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion
- 17²-Methyl-14,17-etheno-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
- 35 15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-etheno-19-norpregn-4-en-3,20-dion

6-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
6-Chlor-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
6 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
6,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
5 15 β ,16 α -Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
6-Chlor-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
16 α -Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
10 16 α ,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
21-Hydroxy-16 α -methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
16 α -Ethyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16 α -Ethenyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
16-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
15 (17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(17¹R)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17¹S)-17¹-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
20 (17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
(17²R)-17²-Methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(17²R)-17²,21-Dimethyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,11-trien-3,20-dion
25 16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion
16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
16-Methylen-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
30 21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
21-Hydroxy-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion;
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;

(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion;
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion;
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
5 (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-trien-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
14,17-Ethano-18a-homo-19-norpregna-4,15-dien-3,20-dion
10 21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-dien-3,20-dion
21-Methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-dien-3,20-dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregn-4-en-3,20-dion
15 (21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,9-en-3,20-dion
(21R)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion
(21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-18a-homo-19-norpregna-4,6-en-3,20-dion

20

Wirksamkeit der Kombination:

Nach oraler Gabe bildet sich am gastrointestinalen Resorptions - Ort aus dem Komplex aus Gestagen und Zuckerderivat ein Gleichgewicht zwischen dem nicht - dissoziierten Komplex und den Einzelkomponenten. Dabei wird durch Verdrängung 25 des Gestagens aus dem komplexierenden Zuckerderivat der freie Wirkstoff schnell freigesetzt und gelangt zur Resorption. Das Zuckerderivat hingegen wird nicht resorbiert und unverändert über den Darm ausgeschieden. Die pharmakologische Wirkung des Gestagens ist in WO096/20209 beschrieben.

Im Gestagenrezeptor - Bindungstest auf gestagene Wirkung unter Verwendung von 30 Cytosol aus Kaninchenuterushomogenat und von ^3H -Progesteron als Bezugssubstanz zeigen das Gestagen eine sehr starke Affinität zum Gestagenrezeptor. Im Schwangerschaftserhaltungstest an der Ratte zeigen die Gestagene der allgemeinen Formel (I) eine sehr hohe gestagene Wirksamkeit.

Zusätzlich zur sehr hohen gestagene Wirksamkeit im Schwangerschaftserhaltungstest zeigen die Gestagene der allgemeinen Formel I im Gegensatz zur bereits bekannten Verbindung 14,17-Ethano-19-norpregn-4-en-3,20-dion aber größtenteils auch nach oraler Gabe eine gute gestagene Wirkung.

5 Aufgrund ihrer hohen gestagenen Wirksamkeit können die Gestagene der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen dem neuen Komplex offen.

10 Die Dosierung der erfindungsgemäßen Komplexen in Kontrazeptionspräparaten soll vorzugsweise 0,01 bis 2 mg, berechnet als freies Gestagen pro Tag betragen. Geeignete Dosierungen können routinemäßig bestimmt werden, zum Beispiel durch Bestimmung der Bioäquivalenz gegenüber einem bekannten Gestagen für eine bestimmte Verwendung, beispielsweise eine Menge, die bioäquivalent zu 0,030 bis 15 0,150 mg Levonorgestrel für die Kontrazeption ist. Diese Eichung gilt auch für die weiteren Angaben der Dosierungen zu den Gestagenen.

20 Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt. Neben der oralen ist z.B. auch eine transdermale Verabreichung möglich.

Als Estrogene kommen vorzugsweise synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (WO 88/01275) oder 25 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) in Betracht. Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg Ethinylestradiol entspricht.

30 Die neuen Kombination aus mindestens einem Gestagen der Formel I und aus einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin, oder Derivaten dieser Cyclodextrine, können auch in Präparaten zur Behandlung gynäkologischer Störungen und zur Substitutionstherapie eingesetzt werden. Wegen ihres günstigen Wirkungsprofils sind die erfindungsgemäßen Kombinationen besonders gut geeignet zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, 35 Wasserretention und Mastodynies. Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg, berechnet als freies Gestagen.

Schließlich können die neuen Kombinationen auch als gestagene Komponente in den neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven

5 Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H.B. Croxatto und A.M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei
10 konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen, kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

Die Formulierung der pharmazeutischen Präparate auf Basis der neuen
15 Kombinationen erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man den Wirkstoff, gegebenenfalls in Kombination mit einem Estrogen, mit den in der Galenik gebräuchlichen Trägersubstanzen, Verdünnungsmitteln, gegebenenfalls Geschmackskorrigentien usw., verarbeitet und in die gewünschte Applikationsform überführt.

20 Für die bevorzugte orale Applikation kommen insbesondere Tabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Suspensionen oder Lösungen in Frage.

Für die transdermale Applikation sind insbesondere Matrix- oder Membranpflaster geeignet.

Die Kombinationen mit Verbindungen der allgemeinen Formel (I) können auch
25 kontinuierlich durch ein intrauterines Freisetzungssystem (IUD) appliziert werden; die Freisetzungsraten der aktiven Verbindung(en) wird dabei so gewählt, daß die täglich freigesetzte Dosis innerhalb der bereits angegebenen Dosierungsbereiche liegt.

Die Herstellung der Gestagene ist in der WO 96/20209 (Publikationsdatum 4. Juli 1996) ausführlich beschrieben.

30 Bevorzugt ist eine Kombination mit dem Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

Cyclodextrine:

ß - Cyclodextrin, γ - Cyclodextrin und Derivate dieser Cyclodextrine, die durch
35 Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine

erhalten werden, sind beschrieben in J. Pharm. Sci. 74 (1985) S. 987-990 oder Int. J. Pharm. 29 (1986) S. 73-82.

Mehr bevorzugt ist eine Kombination aus einem Gestagen und einem Cyclodextrin,
5 wobei das Cyclodextrin ein β -Cyclodextrin ist.

Am meisten bevorzugt ist die Kombination aus dem Gestagen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und dem β -Cyclodextrin.

10

Vorteile:

Werden Gestagene, insbesondere (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion mit Hilfsstoffen wie Lactose, Maisstärke, Mannitol, mikrokristalline Cellulose, Polyvidon, Hydroxypropylmethylcellulose, Dicalciumphosphat und Maltodextrin vermischt, so ist ein beschleunigter Abbau festzustellen. Hierbei handelt es sich um eine Acyloinumlagerung. Dabei entsteht eine Mischung aus zwei Paaren von Diastereomeren mit jeweils getauschten Positionen der Ketogruppe und der Hydroxylgruppe am C₂₀ und C₂₁ Atom. Von den vier möglichen Strukturen entspricht lediglich eine der zuvor genannten Substanz (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

So verringert sich bei einer Lagerung bei 25 °C (60% rel. Feuchte) über 3 Monate der Gehalt an nicht komplexiertem (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion auf unter 90% des Startwertes, wenn die Substanz (i) entweder mit den Hilfsstoffen Lactose, Maisstärke, modifizierte Maisstärke, Polyvidon 25,000 und Magnesiumstearat (ii) oder mit den Hilfsstoffen mit Mannitol, Hydroxypropylmethylcellulose und Magnesiumstearat tablettiert wird. Auch die Formulierungen mit den Hilfsstoffen (iii) direkttablettierbares Mannitol oder (iv) mikrokristalline Cellulose und Magnesiumstearat oder (v) Glyceryltribehenat zeigen einen vergleichbaren Abbau der Substanz (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion.

Durch die erfindungsgemäße Kombination (Komplexierung des Gestagens mit β -Cyclodextrin) lassen sich Tabletten erhalten, die trotz Lagerung bei den kritischen Temperaturen einen Wirkstoffgehalt aufweisen, welcher nach 6-monatiger Lagerung bei 40°C, 75% relativer Feuchte im offenen Standglas noch über 90% des Startwertes 35 bleibt.

Weitere Ausführungsformen zu Cyclodextrin n

Vorteilhaft ist eine erfindungsgemäße Kombination, bei der das Cyclodextrin und das Gestagen

5 beim β – Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n (Gestagen : Cyclodextrin, n \geq 1) vorliegt , bevorzugt ist ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin), und beim γ - Cyclodextrin ebenfalls in einem Komplex 1 : n (n \geq 1) (Gestagen : Cyclodextrin) vorliegt, bevorzugt ist ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin).

10 Neben der Stabilitätserhöhung lässt sich die Stöchiometrie der Komplexbildung ermitteln. Dabei ist offensichtlich, daß die Komplexbildung bei den Komplexen (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und γ - Cyclodextrin im Verhältnis 1 :1 bis 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin) stattfindet. Vorteilhaft ist ein Komplexierungsverhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin).

15 Bei dem Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β – Cyclodextrin liegt ein Verhältnis von 1 : 2 (Gestagen : Cyclodextrin) vor.

Derartige Komplexe weisen ein zum Teil niedrigeres Löslichkeitsprodukt als das Steroid allein auf. Somit können die Komplexe durch eine Fällungsreaktion (z.B.

20 Copräzipitation) dargestellt werden.

Weitere Ausführungsformen als Arzneimittel

25 Bevorzugt ist die erfindungsgemäße Kombination als Arzneimittel. Die Wirkung der Substanzen ist zuvor beschrieben (vgl. WO96/20209).

Mehr bevorzugt ist ein Arzneimittel oder ein pharmazeutisches Präparat, enthaltend einen erfindungsgemäße Kombination einschließlich pharmazeutischer Trägerstoffe und Hilfsstoffe.

30 Noch mehr bevorzugt ist ein Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine erfindungsgemäße Kombination zur peroralen, oralen, parenteralen, transdermalen, pulmonalen, nasalen, rektalen, vaginalen oder intrauterinen Anwendung.

Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von erfindungsgemäßen Kombinationen zusammen mit pharmakologischen Hilfs- und Trägerstoffen, die physiologisch verträglich sind, zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden. Solche Hilfs- und Trägerstoffe sind in Remington's 5 Pharmaceutical Science, 15th ed. Mack Publishing Company, Easton Pennsylvania (1980) beschrieben.

Die erfindungsgemäßen Kombinationen zeigen die Wirkung in den zuvor genannten Test bei Konzentrationen von 0,1 bis 1000 ng/ml des Gestagens.

10 Für die therapeutische Wirkung ist die geeignete Dosis unterschiedlich und hängt beispielsweise von der verwendeten Kombinationen mit Gestagenen der allgemeinen Formel I, dem Wirt, der Art der Verabreichung und der Art und der Schwere der zu behandelnden Zustände ab. Im allgemeinen sind jedoch bei Tieren zufriedenstellende 15 Resultate zu erwarten bei täglichen Dosen an Gestagen von 1 bis 3000 µg/kg Tierkörpergewicht. Bei größeren Säugetieren, beispielsweise Menschen, beträgt eine empfohlene tägliche Dosis an Gestagen 0,1 bis 200 mg. Bevorzugt sind Werte von 0,3 bis 60mg pro Tag, mehr bevorzugt 1 bis 20 mg pro Tag und am meisten bevorzugt 2 bis 10 mg pro Tag.

20 Die Erfindung liefert weiterhin
(i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Kombination zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von klimakterische Beschwerden;
(ii) ein Verfahren zur Behandlung von klimakterische Beschwerden, welches Verfahren 25 eine Verabreichung einer Kombinationsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Kombinationsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;
(iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung von klimakterische 30 Beschwerden, welche Behandlung eine der erfindungsgemäßen Kombinationen und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

Die Erfindung liefert weiterhin

(i) die Verwendung eines der erfindungsgemäßen Kombination zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie 35 Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynies;

5 (ii) ein Verfahren zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynien, welches Verfahren eine Verabreichung einer Kombinationsmenge gemäß der Erfindung umfaßt, wobei die Menge die Krankheit unterdrückt, und wobei die Kombinationsmenge einem Patienten gegeben wird, der ein solches Medikament benötigt;

(iii) eine pharmazeutische Zusammensetzung zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynien, welche Behandlung eine der erfindungsgemäßen Kombinationen und wenigstens einen pharmazeutischen Hilfs- und/oder Trägerstoff umfaßt.

10

Die Tagesdosis bei der Behandlung prämenstrueller Beschwerden liegt bei etwa 1 bis 20 mg, berechnet als freies Gestagen.

Weitere Ausführungsformen als orales Kontrazeptivum

15

Die Erfindung umfaßt eine erfindungsgemäße Kombination für die Fertilitätskontrolle.

Aufgrund ihrer hohen gestagenen Wirksamkeit können die neuen Kombinationen mit
20 Gestagenen der allgemeinen Formel (I) beispielsweise allein oder in Kombination mit
Estrogenen in Präparaten zur Kontrazeption verwendet werden. Aber auch alle
anderen heutzutage für Gestagene bekannten Verwendungsmöglichkeiten stehen den
neuen Verbindungen offen.

25 Die Dosierung der erfindungsgemäßen Kombination in Kontrazeptionspräparaten soll vorzugsweise 0,01 bis 2 mg pro Tag, berechnet als freies Gestagen betragen.

Die gestagenen und estrogenen Wirkstoffkomponenten werden in Kontrazeptionspräparaten vorzugsweise zusammen oral appliziert. Die tägliche Dosis wird vorzugsweise einmalig verabfolgt.

Als Estrogene kommen vorzugsweise synthetische Estrogene wie Ethinylestradiol, 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,17 β -diol (WO 88/01275) oder 14 α ,17 α -Ethano-1,3,5(10)-estratrien-3,16 α ,17 β -triol (WO 91/08219) in Betracht.

Das Estrogen wird in einer Menge verabfolgt, die der von 0,01 bis 0,05 mg Ethinylestradiol entspricht.

Schließlich können die neuen Kombinationen auch als gestagene Komponente in den 5 neuerdings bekannt gewordenen Zusammensetzungen für die weibliche Fertilitätskontrolle, die sich durch die zusätzliche Verwendung eines kompetitiven Progesteronantagonisten auszeichnen, zum Einsatz kommen (H.B. Croxatto und A.M. Salvatierra in Female Contraception and Male Fertility Regulation, ed. by Runnebaum, Rabe & Kiesel - Vol. 2, Advances in Gynecological and Obstetric Research Series, 10 Parthenon Publishing Group - 1991, Seite 245).

Die Dosierung liegt im bereits angegebenen Bereich, die Formulierung kann wie bei konventionellen OC-Präparaten erfolgen. Die Applikation des zusätzlichen kompetitiven Progesteronantagonisten kann dabei auch sequentiell vorgenommen werden.

15

Weitere Ausführungsformen als Stabilisierungsverfahren

Vorteilhaft ist ein Verfahren zur Stabilisierung eines Gestagens nach der Formel I unter Verwendung von einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin oder Derivaten dieser 20 Cyclodextine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextine erhalten werden. Der bevorzugte Komplex aus Gestagen und Cyclodextrin ist der Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β - Cyclodextrin.

25 Bevorzugt ist ein Verfahren zum Komplexieren von einem Gestagen und von einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin unter Verreiben als Trockenmischung. Röntgenspektren des Pulvers, welches als Trockenmischung hergestellt wurde, zeigen, daß die Komplexierung partiell bereits vorliegt, jedoch noch nicht vollständig vollzogen 30 worden ist. Diese Komplexierung bereits als Trockenmischung ist überraschend.

Mehr bevorzugt ist die Darstellung der Komplexe durch Fällungsreaktion, z.B. Copräzipitation, indem zu einer wässrigen Cyclodextrinlösung eine ethanolische Lösung des Gestagens zugetropft wird. Die durch Fällung hergestellten Komplexe aus Gestagenen und Cyclodextrin können vor der Formulierung zum Arzneimittel durch

geeignete Vermahlungstechniken, z.B. die der Luftstrahlvermahlung, auf die gewünschte Partikelgrößenverteilung gebracht werden.

Bevorzugt zur Herstellung der Formulierung ist eine Verkapselung oder Granulierung
5 und anschließende Tablettierung.

Mehr bevorzugt ist ein Verfahren der Direktablettierung des Komplexes aus einem
Gestagen mit β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin unter Zugabe von pharmazeutisch
verträglichen Hilfsstoffen. Dabei wird auf Granulierungsschritte verzichtet. Ein
10 Granulierungsschritt beinhaltet die Gefahr, daß der Cyclodextrin - Komplex zerstört
würde, indem das Steroid aus dem Cyclodextrin - Wirt durch Hilfsstoffmoleküle als
Gast verdrängt würde.

Es wurde daher eine Direktablettierung unter Zugabe der Hilfsstoffe mikrokristalline
Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Na, hochdisperses Siliciumdioxid und
Magnesiumstearat durchgeführt.

Beispiel

Die Komplexe aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und aus β - und γ - Cyclodextrin wurden in folgender Weise hergestellt:

5 19 mmol des Cyclodextrins wurden in 610 ml 45°C warmem Wasser gelöst und innerhalb von 30 min 7,6 mmol ZK 187226, gelöst in 10 ml Ethanol zugetropft. Mit weiteren 5 ml Ethanol wurde nachgespült, auf Raumtemperatur abkühlen lassen, 24h bei RT gerührt, 2h im Eisbad (2 °C) gerührt und der Niederschlag über eine G2-Fritte abgesaugt. Der erhaltene Komplex wurde anschließend noch 2 mal mit je 50 ml 10 Eiswasser und einmal mit eiskaltem Aceton gewaschen. Nach Trocknung im Exsikator über Phosphorpentoxid wurde der Komplex durch Karl-Fischer-Wasserbestimmung, HPLC, DSC und Röntgenpulverdiffraktometrie charakterisiert.

15 Die Tatsache, daß selbst nach der vergleichend durchgeföhrten bloßen Verreibung eine deutliche Veränderung sowohl im Röntgenpulverspektrum als auch in der DSC beobachtet wird, deutet darauf hin, daß eine partielle, aber nicht vollständige Komplexierung bereits bei der Verreibung von (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion mit β - oder γ - Cyclodextrin stattfindet.

20 Aus den hergestellten Cyclodextrinkomplexen von (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion wurden nun nach Vermahlung der Komplexe Tabletten hergestellt. Für die Tablettierung ist von Bedeutung, daß sie als Direktablettierung durchgeföhr wird, ohne einen Granulierschritt. Ein solcher Granulierprozess würde nämlich die Gefahr beinhalten, daß die Cyclodextrinkomplexe zerstört werden, indem (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-25 4,9,15-triene-3,20-dion aus dem Cyclodextrin Wirt durch Hilfsstoffmoleküle als Gast verdrängt würde.

Es wurde daher eine Direktablettierung unter Zugabe der Hilfsstoffe mikrokristalline Cellulose, Lactose, Croscarmellose-Na, hochdisperses Siliciumdioxid und Magnesiumstearat durchgeföhr.

30 Die hergestellten Tabletten sowie eine aus nicht komplexiertem Wirkstoff hergestellte Formulierung und die Komplexe aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β - und γ -Cyclodextrin wurden zur Stabilitätsprüfung eingelagert und der Gehalt an (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion (bei den Tabletten bezogen auf den

Sollgehalt von 0,1mg Wirkstoff pro Tablette, bei den Komplexen als Massenprozent) nach 1,5 und 3-monatiger Lagerung bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 1 bis 5 dargestellt.

Die aus den β - Cyclodextrin- und γ - Cyclodextrin - Clathraten zeigen im Vergleich zu den mit unkomplexiertem Wirkstoff hergestellten Tabletten eine deutlich verbesserte Stabilität. Das β - Cyclodextrin - Clathrat zeigt die beste Stabilisierung, ist in guter Qualität herstellbar und auch ökonomisch gegenüber γ - Cyclodextrin zu bevorzugen. Aufgrund der Ergebnisse der 3 Monats-Auslagerung ergibt sich für die mit dem Komplex aus (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion und β -Cyclodextrin hergestellten Tabletten eine für eine Marktformulierung ausreichende Stabilität.

Tabelle 1: β - Cyclodextrin - Clathrat Tabletten

15

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	97.0% (1.0%)	-	-	-	-	-	-
1.5	97.4% (0.8%)	97.0% (0.6%)	96.7% (0.7%)	95.5% (1.8%)	93.5% (0.9%)	92.9% (0.7%)	89.7% (0.8%)
3	97.0% (0.8%)	97.1% (1.0%)	96.6% (0.7%)	95.2% (0.5%)	91.8% (1.0%)	92.6% (1.2%)	89.0% (1.7%)

Tabelle 2: γ -CD-Clathrat Tabletten

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	93.0% (8.3%)	-	-	-	-	-	-
1.5	97.9% (2.6%)	99.4% (2.5%)	98.8% (2.7%)	98.5% (3.6%)	95.1% (7.3%)	90.0% (4.7%)	85.1% (5.1%)
3	99.8% (4.2%)	96.5% (3.9%)	99.9% (5.7%)	97.9% (3.4%)	88.7% (3.0%)	77.1% (4.7%)	79.1% (1.6%)

5

Tabelle 3: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion Tabletten

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	100.1% (0.8%)	-	-	-	-	-	-
1.5	nicht untersucht	90.6% (0.5%)	80.3% (0.3%)	26.6% (0.8%)	27.9% (1.1%)	0.3% (1.7%)	0.1% (14.3%)
3	101.2% (0.5%)	80.1% (0.6%)	63.9% (1.0%)	8.5% (5.2%)	14.1% (4.1%)	0.3% (68.0%)	0.1% (65.6%)

10

Tabelle 4: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion - β -Cyclodextrin-Komplex Gehalt in %

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	12.5% (0.3%)	-	-	-	-	-	-
1.5	12.5% (0.7%)	nicht untersucht	12.5% (0.4%)	nicht untersucht	12.4% (0.9%)	nicht untersucht	12.3% (0.8%)
3	12.5% (0.5%)	nicht untersucht	12.5% (0.3%)	nicht untersucht	12.6% (0.3%)	nicht untersucht	12.3% (0.5%)

5

Tabelle 5: (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion - γ -Cyclodextrin-Komplex Gehalt in %

10

Monate	-18°C	+25°C	+25°C, 60% r.F.	+40°C	+40°C, 75% r.F.	+60°C	+60°C, 75% r.F.
0	13.6% (2.8%)	-	-	-	-	-	-
1.5	13.8% (1.2%)	nicht untersucht	13.7% (0.8%)	nicht untersucht	13.3% (0.5%)	nicht untersucht	12.0% (1.3%)
3	13.9% (2.5%)	nicht untersucht	13.5% (1.3%)	nicht untersucht	13.0% (0.5%)	nicht untersucht	10.0% (1.1%)

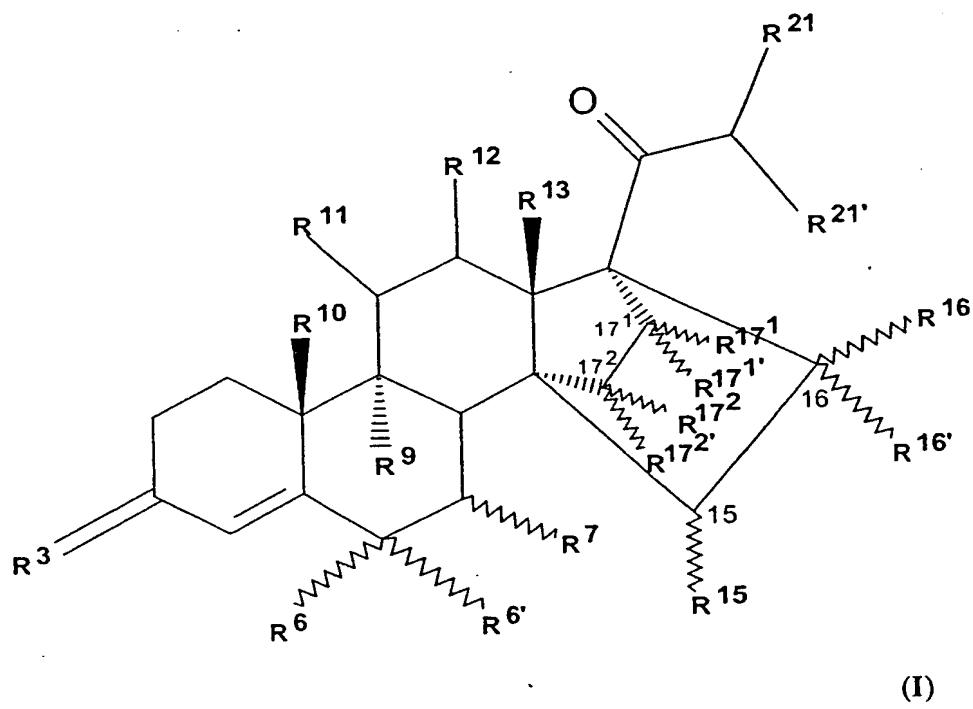
r.F. = relative Luftfeuchte, eingestellt in der Klimakammer

Patentsprüche

1. Kombination aus mindestens einem Gestagen und einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden, wobei das Gestagen ein 14,17-C₂ - überbrücktes Steroid ist.

2. Kombination nach Anspruch 1, wobei die Gestagene zur Gruppe der Formel I zählen:

10



15 worin

R³ für ein Sauerstoffatom, die Hydroxyliminogruppe oder zwei Wasserstoffatome,
 R⁶ für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R^{6'} und R⁷ Wasserstoffatome darstellen, oder aber

R^{6'} für ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom oder für einen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R^{6'} und R⁷ eine gemeinsame zusätzliche Bindung darstellen,

R⁷ für einen α - oder β -ständigen C₁-C₄-Alkylrest, wobei dann R⁶ und R^{6'} Wasserstoffatome darstellen, oder aber

5 R⁶ und R⁷ gemeinsam für eine α - oder β -ständige Methylengruppe und R^{6'} für ein Wasserstoffatom oder

R⁶ und R^{6'} gemeinsam für eine Ethylen- oder Methylengruppe und R⁷ für ein Wasserstoffatom,

10 R⁹ und R¹⁰ jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung, R¹¹ und R¹² jeweils für ein Wasserstoffatom oder eine gemeinsame Bindung, R¹³ für eine Methyl- oder Ethylgruppe,

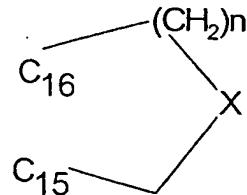
R¹⁵ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest,

R¹⁶ und R^{16'} unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest

15 oder einen C₂-C₄-Alkenylrest oder gemeinsam für eine C₁-C₃-Alkylidengruppe R¹⁵ und R¹⁶ für eine gemeinsame Bindung sowie R^{16'} für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest oder

R¹⁵ und R¹⁶ gemeinsam für einen Ring der Teilformel

20



worin n = 1 und 2 und X eine Methylengruppe oder ein Sauerstoffatom bedeuten sowie R^{16'} für ein Wasserstoffatom,

25 R^{17¹} für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest,

R^{17²} für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder einen C₂-C₄-Alkenylrest

R^{17¹'} und R^{17²'} jeweils für ein Wasserstoffatom oder für eine gemeinsame Bindung,

R²¹ für ein Wasserstoffatom oder einen C₁-C₃-Alkylrest,

R_{21'} für ein Wasserstoffatom, einen C₁-C₃-Alkylrest oder eine Hydroxygruppe stehen.

3. Kombination nach Anspruch 2, wobei das Gestagen ein (21S)-21-Hydroxy-21-methyl-14,17-ethano-19-norpregna-4,9,15-triene-3,20-dion ist.
4. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Cyclodextrin ein β -Cyclodextrin ist.
5. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche, wobei das Cyclodextrin und das Gestagen beim β - Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n (Gestagen : Cyclodextrin, n \geq 1) vorliegt, und beim γ - Cyclodextrin in einem Komplex 1 : n (n \geq 1) (Gestagen : Cyclodextrin) vorliegt.
6. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche als Arzneimittel.
7. Kombination nach Anspruch 6 als stabile orale Formulierung.
8. Kombination nach Anspruch 6 oder 7 zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von klimakterischen Beschwerden.
9. Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 5 für die Fertilitätskontrolle.
10. Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche mit pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen und Trägerstoffen.
11. Arzneimittel oder pharmazeutisches Präparat enthaltend eine Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche zur peroralen, oralen, parenteralen, transdermalen, pulmonalen, nasalen, rektalen, vaginalen oder intrauterinen Anwendung.

12. Verwendung einer Kombination nach einem der vorherigen Ansprüche 1 bis 9 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung prämenstrueller Beschwerden, wie Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Wasserretention und Mastodynien.
- 5 13. Verfahren zur Fertilitätskontrolle unter Verabreichung einer Kombination nach einem der Ansprüche 1 bis 9.
- 10 14. Verfahren zur Stabilisierung eines Gestagens nach der Formel I gemäß Anspruch 2 unter Verwendung von einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin oder Derivaten dieser Cyclodextrine, die durch Veretherung oder Veresterung freier alkoholischer Funktionen der Cyclodextrine erhalten werden.
- 15 15. Verfahren zum Komplexieren von einem Gestagen nach einem der Ansprüche 1 und 2 und von einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin unter Verreiben als Trockenmischung oder durch Fällungsreaktion, vorzugsweise Copräzipitation.
16. Verfahren der Direkttablettierung von einem Gestagenkomplex nach einem der Ansprüche 1 und 2 mit einem β - Cyclodextrin oder γ - Cyclodextrin unter Zugabe von pharmazeutisch verträglichen Hilfsstoffen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No
PCT/EP 99/07711

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K47/48 A61K31/57

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 96 20209 A (SCHERING AG) 4 July 1996 (1996-07-04) cited in the application page 90, line 6; claim 10 ---	1-16
Y	EP 0 349 091 A (HERMENS WALTER ADRIANUS JOSEPH ;MERKUS FRANCISCUS WILHELMUS HE (NL) 3 January 1990 (1990-01-03) abstract claims 1-3 ---	1-16
A	EP 0 477 107 A (BESINS ISCOVESCO SA) 25 March 1992 (1992-03-25) abstract ---	1-16 -/-

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 March 2000

Date of mailing of the international search report

28/03/2000

Name and mailing address of the ISA
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l. Jnl Application No
PCT/EP 99/07711

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 4 383 992 A (LIPARI JOHN M) 17 May 1983 (1983-05-17) abstract column 4, line 58 -column 5, line 5; claims 1,2 ---	1-16
Y	WO 96 02277 A (SCHERING AG ;TACK JOHANNES (DE); BACKENSFELD THOMAS (DE)) 1 February 1996 (1996-02-01) page 2; claim 1 ---	1-16
A	WO 90 01320 A (AMERICAN MAIZE PROD CO) 22 February 1990 (1990-02-22) claims 1,2; example 8 -----	1-16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 9620209		04-07-1996	DE 4447401 A AU 692346 B AU 4433896 A BG 101554 A CA 2208605 A CN 1171115 A CZ 9701954 A EP 0799238 A FI 972624 A JP 10511379 T LT 97106 A, B LV 11954 A LV 11954 B NO 972927 A NZ 298770 A PL 320799 A SI 9520137 A SK 78897 A US 5973172 A US 5827842 A ZA 9510923 A		04-07-1996 04-06-1998 19-07-1996 30-09-1998 04-07-1996 21-01-1998 18-03-1998 08-10-1997 18-06-1997 04-11-1998 27-10-1997 20-01-1998 20-06-1998 22-08-1997 28-10-1999 27-10-1997 28-02-1998 10-12-1997 26-10-1999 27-10-1998 04-07-1996
EP 0349091		03-01-1990	NL 8801670 A US 5089482 A		01-02-1990 18-02-1992
EP 0477107		25-03-1992	FR 2667070 A AT 161732 T DE 69128584 D DE 69128584 T WO 9204917 A		27-03-1992 15-01-1998 12-02-1998 30-07-1998 02-04-1992
US 4383992		17-05-1983	NONE		
WO 9602277		01-02-1996	DE 4426709 A CA 2194979 A EP 0771217 A JP 10502912 T US 5798338 A		25-01-1996 01-02-1996 07-05-1997 17-03-1998 25-08-1998
WO 9001320		22-02-1990	EP 0381747 A HU 51287 A, B JP 1922814 C JP 2167228 A JP 6043314 B US 5376641 A US 5229370 A		16-08-1990 28-04-1990 07-04-1995 27-06-1990 08-06-1994 27-12-1994 20-07-1993

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07711

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61K47/48 A61K31/57

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 7 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	WO 96 20209 A (SCHERING AG) 4. Juli 1996 (1996-07-04) in der Anmeldung erwähnt Seite 90, Zeile 6; Anspruch 10 ---	1-16
Y	EP 0 349 091 A (HERMENS WALTER ADRIANUS JOSEPH ; MERKUS FRANCISCUS WILHELMUS HE (NL) 3. Januar 1990 (1990-01-03) Zusammenfassung Ansprüche 1-3 ---	1-16
A	EP 0 477 107 A (BESINS ISCOVESCO SA) 25. März 1992 (1992-03-25) Zusammenfassung ---	1-16 -/-



Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen



Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchebericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Aussetzung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. März 2000

Absendedatum des internationalen Rechercheberichts

28/03/2000

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Gonzalez Ramon, N

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Inter.	nationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/07711	

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	US 4 383 992 A (LIPARI JOHN M) 17. Mai 1983 (1983-05-17) Zusammenfassung Spalte 4, Zeile 58 -Spalte 5, Zeile 5; Ansprüche 1,2 ----	1-16
Y	WO 96 02277 A (SCHERING AG ;TACK JOHANNES (DE); BACKENSFELD THOMAS (DE)) 1. Februar 1996 (1996-02-01) Seite 2; Anspruch 1 ----	1-16
A	WO 90 01320 A (AMERICAN MAIZE PROD CO) 22. Februar 1990 (1990-02-22) Ansprüche 1,2; Beispiel 8 -----	1-16

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. nationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/07711

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument		Datum der Veröffentlichung		Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
WO 9620209	A	04-07-1996		DE 4447401 A AU 692346 B AU 4433896 A BG 101554 A CA 2208605 A CN 1171115 A CZ 9701954 A EP 0799238 A FI 972624 A JP 10511379 T LT 97106 A, B LV 11954 A LV 11954 B NO 972927 A NZ 298770 A PL 320799 A SI 9520137 A SK 78897 A US 5973172 A US 5827842 A ZA 9510923 A		04-07-1996 04-06-1998 19-07-1996 30-09-1998 04-07-1996 21-01-1998 18-03-1998 08-10-1997 18-06-1997 04-11-1998 27-10-1997 20-01-1998 20-06-1998 22-08-1997 28-10-1999 27-10-1997 28-02-1998 10-12-1997 26-10-1999 27-10-1998 04-07-1996
EP 0349091	A	03-01-1990		NL 8801670 A US 5089482 A		01-02-1990 18-02-1992
EP 0477107	A	25-03-1992		FR 2667070 A AT 161732 T DE 69128584 D DE 69128584 T WO 9204917 A		27-03-1992 15-01-1998 12-02-1998 30-07-1998 02-04-1992
US 4383992	A	17-05-1983		KEINE		
WO 9602277	A	01-02-1996		DE 4426709 A CA 2194979 A EP 0771217 A JP 10502912 T US 5798338 A		25-01-1996 01-02-1996 07-05-1997 17-03-1998 25-08-1998
WO 9001320	A	22-02-1990		EP 0381747 A HU 51287 A, B JP 1922814 C JP 2167228 A JP 6043314 B US 5376641 A US 5229370 A		16-08-1990 28-04-1990 07-04-1995 27-06-1990 08-06-1994 27-12-1994 20-07-1993

